Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

VERÄNDERUNGEN DER ANGIOTENSIN II KONZENTRATION UND VERHALTEN DER PLASMARENINAKTIVITÄT BEI AKUTER VIRUSHEPATITIS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Richard Rumler
aus Kitzingen

Würzburg, den 28.01.1980

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. A. Kühn

VERÄNDERUNGEN DER ANGIOTENSIN II KONZENTRATION UND VERHALTEN DER PLASMARENINAKTIVITÄT BEI AKUTER VIRUSHEPATITIS

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Richard Rumler
aus Kitzingen

Würzburg, den 28.01.1980

Referent:	Priv. Doz. Dr. med. H. J. Spech
Korreferent:	Prof. Dr. med. H. A. Kühn
Dekan:	Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Methodik	5
1.	Kontrollpersonen und Patienten	5
1.1	Kontrollpersonen	
1.2	Patienten mit akuter Virushepatitis	5
2.	Untersuchungsbedingungen	6
3.	Laborchemische Analysen	6
4.	Aktive Blutmenge	7
5.	Radioimmunologische Bestimmungen	7
5.1	Plasmakonservierung	7
5.2	Angiotensin II-Analyse	8
5.2.1	Reinigung von DOWEX 50 W x 2	8
5.2.2	Säulenpräparation	8
5.2.3	Plasmaextraktion	9
5.2.4	AT II-Radioimmunoassay	9
5.3	Bestimmung der Renin-Aktivität	9
6.	Statistische Methoden	10
III.	Ergebnisse	
1.	Verhalten der Transaminasen	11
2.	Verhalten von Angiotensin II	11
3.	Plasma-Renin-Aktivität	13
4.	Verlaufsbeobachtungen	13
5.	Vergleich zwischen PRA und AT II	20
6.	AT II und arterieller Mitteldruck	20
IV.	Diskussion und Zusammenfassung	26
V.	Literaturverzeichnis	33
VI.	Verzeichnis der Abkürzungen	42

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0146

I. Einleitung

Angiotensin II (AT II) entsteht als biologisch wirksames Oktapeptid direkt im Plasma, aber auch in verschiedenen Organen (1). Seine enzymatische Freisetzung aus Angiotensin I (AT I) folgt einer bekannten Reaktionskette (Abb. 1).

ANGIOTENSINOGEN	hepatisch synthetisiertes Glykoproteid, MG ca. 57 000
↓ RENIN	proteolytisches Enzym, überwiegend aus der Niere MG ca. 40 000
ANGIOTENSIN I	im Plasma zirkulierendes Decapeptid, MG 1 295
↓ CONVERTING ENZYME	Dipeptidcarboxypeptidase MG ca. 181 000, bevorzugt in der Lunge lokalisiert
ANGIOTENSIN II	biologisch aktives Oktapeptid, MG 1 046
↓ ANGIOTENSINASEN	proteolytische Fermente mit unterschiedlichem Angriff
NIEDERMOLEKULARE FRAGMENTE	u. a. Angiotensin III, bevorzugt aldosteronotropes Heptapeptid, MG 931

Abb. 1: Kaskade des Renin-Angiotensin-Systems

Wie die meisten Peptidhormone besitzt AT II zahlreiche Eigeneffekte, die an unterschiedlichen Gewebsstrukturen nachweisbar sind (Abb. 2). Dabei steht die Beteiligung von AT II an der Blutdruckregulation und seine Wirkung auf die adrenale Aldosteronproduktion im Vordergrund (Übersichten: 1 - 3).

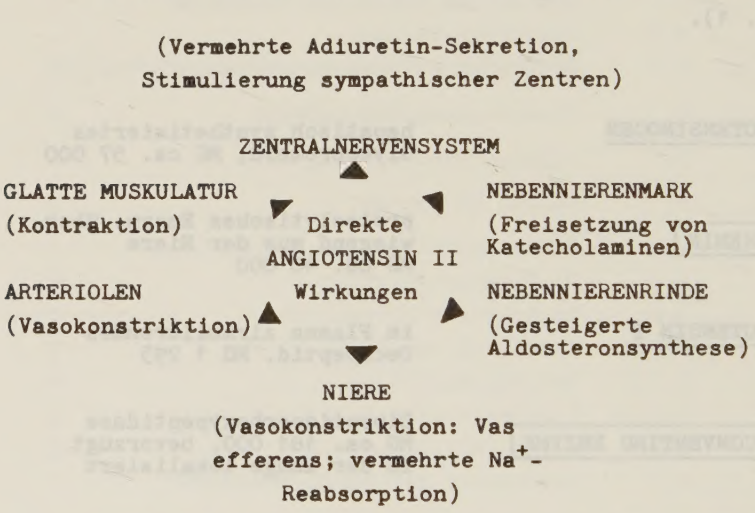


Abb. 2: Zielorgane und direkte Wirkungen von Angiotensin II

Umgekehrt sind verschiedene Organe für die Synthese und den Stoffwechsel von Teilkomponenten des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) von Bedeutung. In diesem Rahmen nimmt die Leber eine zentrale Stellung ein. Sie ist einerseits die quantitativ entscheidende Bildungsstätte von Angiotensinogen (4, 5), zugleich aber auch Eliminationsorgan für Renin (6, 7) und teilweise AT II (8).

Entsprechend haben Wechselwirkungen zwischen Leberfunktion und RAS frühzeitig Beachtung gefunden. Jedoch hat erst in neuerer Zeit die radioimmunologische Analysentechnik dazu beigetragen simultan verschiedene Größen des RAS bei Patienten mit Lebererkrankungen zu bestimmen. Während sich bei Zirrhosekranken allmählich ein klareres Bild abzuzeichnen beginnt (9 - 13), liegen nur spärliche Kenntnisse über Veränderungen des RAS bei der akuten Virushepatitis vor, obwohl hierbei Störungen der Hämodynamik und des Wasser- wie Elektrolyt-Haushaltes keineswegs selten sind (15 - 18).

WERNZE et al. (19) fanden bei 16 Patienten mit einer Virushepatitis im akuten Stadium und in der Abheilphase eine Verminderung der Serum-Angiotensinogen-Konzentration auf durchschnittlich 72 bzw. 81 % der Norm. AYERS (20) beobachtete bei 2 von 5 Hepatitis-Kranken eine starke und einmal eine leichte Abnahme des Plasma-Angiotensinogens. Gleichzeitige Renin-Analysen wurden allerdings nicht durchgeführt.

ANTONELLO et al. (21) beschrieben bei 11 Patienten mit akuter Virushepatitis eine im Durchschnitt 5-fache Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und interpretierten den Befund als Ausdruck einer eingeschränkten hepatischen Renin-Elimination. Simultane Bestimmungen der PRA im arteriellen und hepatovenösen Blut, die diese Hypothese stützen könnten, fehlen jedoch bei Hepatitiskranken bisher.

Andererseits ließ sich im floriden Stadium der Hepatitis häufig eine gesteigerte Angiotensinase-Aktivität im Plasma nachweisen (22-26). Entsprechend ist die Vermutung naheliegend, daß ein vermehrter AT II-Abbau zumindest teilweise als Ursache für die niedrigen, arteriellen Blutdruckwerte in Betracht kommt (26). Wie sich AT II als eigentliches, biologisch aktives Endprodukt des RAS bei der akuten Hepatitis aber tatsächlich verhält, ist bislang unbekannt.

Daher sollte die vorliegende Arbeit folgende, offenen Fragen untersuchen:

(1) Treten bei der akuten Virushepatitis Veränderungen der AT II-Plasmakonzentrationen auf?

(2) Lassen sich etwaige Beziehungen zwischen Transaminasen, Blutvolumen oder Serumelektrolyten und den AT II- bzw. PRA-Spiegeln nachweisen?

(3) Ist die normalerweise enge, direkt proportionale Relation zwischen der PRA und AT II im Hinblick auf die Vermutung einer eingeschränkten Renin-Elimination und einer vermehrten AT II-Inaktivierung bei der Virushepatitis aufgehoben?

II. Methodik

1. Kontrollpersonen und Patienten

1.1 Kontrollpersonen (n = 42)

Die Vergleichswerte (AT II, PRA) beziehen sich auf 16 freiwillige, gesunde Studenten und 26 ausgewählte Klinikpatienten, die nach klinischen und laborchemischen Kriterien als herz-, kreislauf-, leber- und nierengesund zu bezeichnen waren. Dem Klinikaufenthalt lagen folgende Diagnosen zugrunde: Magen/Duodenalulcus (n = 5), septierte Gallenblase (n = 1), Colonpolypen (n = 3), Sigmadivertikulose (n = 3), Lambliasis (n = 1), Tuberkulom (n = 2), blander Harnwegsinfekt (n = 2), Involutionsdepression (n = 2), Hyperventilationstetanie (n = 2), funktionelle Herzbeschwerden (n = 2), Mittelhand/Unterschenkelfrakturen (n = 3).

Das Alter der 29 Frauen und 13 Männer bewegte sich zwischen 16 und 75 Jahren (Durchschnitt: 33,4 $\pm$ 13,8 Jahre).

1.2 Patienten mit akuter Virushepatitis (n = 20)

Die Untersuchung betrifft 9 Frauen und 11 Männer im Alter zwischen 17 und 62 Jahren (Durchschnitt: 32,8 $\pm$ 13,5 Jahre). Die Diagnose einer akuten Virushepatitis gründet sich auf Anamnese, Untersuchungsbefund und blutchemische Kenngrößen (Bilirubin, Fermente, Eisen, Eiweißelektrophorese, Prothrombin-Index). In 14 Fällen lag eine HB_s-Antigen-positive, in 6 Fällen eine HB_s-Antigen-negative Hepatitis vor. In jedem Fall wurde die klinische Diagnose

durch das histologische Bild des perkutanen Leberpunktates bestätigt. Die Behandlung beschränkte sich auf Bettruhe; Medikamente, insbesondere Steroide, wurden in keinem Fall verordnet.

2. Untersuchungsbedingungen

Die Blutentnahme erfolgte bei allen Kontrollpersonen und Patienten im Liegen zwischen 7.30 und 9 Uhr vormittags nach strikter Bettruhe und Nahrungskarenz für wenigstens 8 Stunden.
Der Elektrolytgehalt der unbeschränkten Normalkost bewegte sich zwischen 120 - 170 mVal Natrium/Tag und 60 - 80 mVal Kalium/Tag (Nahrungsmitteltabellen: Souci-Bosch).

Bei allen Hepatitiskranken wurden die Blutproben zum Zeitpunkt des klinisch erkennbaren, maximalen Transaminasengipfels gewonnen. Bei 14 Patienten konnten zusätzliche PRA- und AT II-Bestimmungen vor der Entlassung durchgeführt werden. Dabei hatte der Krankenhausaufenthalt zwischen 26 und 48 Tage gelegen. Bei 3 Kranken waren Verlaufsmessungen mit 5 - 6 Untersuchungen während des gesamten stationären Zeitraumes möglich.

3. Laborchemische Analysen

Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase (normal < 18 U/l)
Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (normal < 18 U/l)
(Enzymkinetischer Test: Boehringer/Mannheim)
Serum-Natrium (normal 137 - 147 mVal/l)
Serum-Kalium (normal 3,7 - 5,5 mVal/l)
(Flammenphotometrie: KLINA-FLAME/Beckman)

4. Aktive Blutmenge

Die Bestimmung des Blut- und Plasmavolumens erfolgte nach der Verteilungskinetik von ^{131}J-Humanalbumin (Dosis: 2 - 4 µCi; Zirkulationszeit: 7 - 8 Minuten) unter Berücksichtigung des Hämatokrites (Microcapillary Centrifuge MB: 20 000 U/Min., Laufzeit 2 ^{30} Minuten) im Volemetron (Ames & Co.).

5. Radioimmunologische Bestimmungen

5.1 Plasmakonservierung

12 ml Vollblut wurden innerhalb von 30 Sekunden aus einer Cubitalvene entnommen und in vorher mit einem Enzym-Inhibitor-Gemisch versehene Polypropylenröhrchen gegeben.

Enzym-Inhibitor-Gemisch

LÖSUNG A	23,451	g	EDTA-Na_2 (Merck)
+	2,497	g	1,10-ortho-Phenanthrolin (Merck)
+	0,500	g	Neomycin-Sulfat (Serva)
+	250,000	ml	Aq. deion. steril. (Fresenius)
LÖSUNG B	3,292	g	Phenylmethansulfonylfluorid (Merck)
+	50,000	ml	Äthanol p. a. (Merck)

(jedes Blutentnahmeröhrchen enthält 0,5 ml Lösung A + 0,1 ml Lösung B; Lagerung der vorbereiteten Röhrchen bei + 4 °C im Kühlschrank).
Nach sorgfältiger Mischung (komplette Lösung der Enzym-Inhibitoren im Blut) wird das gefüllte Entnahmeröhrchen in ein Eiswasserbad gestellt und anschließend bei + 4 °C über 10

Minuten zentrifugiert (3 500 x g). Das Plasma wird abgehoben, aufgeteilt (AT II, PRA) und bei - 20 °C eingefroren.

5.2 Angiotensin II-Analyse (Austauschchromatographie über Dowex-Säulen)

5.2.1 Reinigung von DOWEX 50 W x 2 (100 - 200 mesh; Serva)

- 250 g Harz in einer Glasfritte mit 2 - 3 l Aq. deion. durchspülen
- Halbfeuchtes Harz mit 250 ml 2 N NaOH in einem Becherglas über 1 Std. rühren
- Gemisch durch eine Glasfritte ziehen, 1 l Aq. deion. nachspülen
- Halbfeuchtes Harz mit 500 ml 1 N HCl in einem Becherglas über 1 Std. rühren
- Gemisch durch eine Glasfritte ziehen, 1 l Aq. deion. nachspülen
- Halbfeuchtes Harz mit 1 l 0,2 M Ammoniumazetat-Lösung (pH 5,5) über 1 Std. rühren und durch eine Glasfritte ziehen
- Auswiegen des Harzes in Einzelportionen zu 4 g/ Säule

5.2.2 Säulenpräparation

Als Chromatographiesäulen werden Polypropylenröhrchen (1,6 x

12,6 cm) benutzt, deren Auslaufende mit einem feinen Teflonsieb und einem angeschweißten Stutzen versehen ist; Verschluß durch einen Plastikdreiweghahn.
Jede Säule wird mit 4 g Dowex-Harz gefüllt und solange mit 0,2 M Ammoniumazetat-Lösung gespült, bis der Auslauf einen pH-Wert von 5,5 aufweist (Glaselektrode, pH-Meßgerät Fa. Pusl/München). Für die Extraktion jeder Plasmaprobe ist die Herrichtung einer frischen Säule notwendig.

5.2.3 Plasmaextraktion

Aus den aufgetauten Plasmaproben werden Volumina von 4 ml mit 0,1 N HCl auf einen pH-Wert von 5,5 eingestellt und auf die Chromatographiesäulen aufgetragen. Spülen der Säule mit 15 ml 0,2 M Ammoniumazetat-Lösung (pH 5,5), mit 10 ml Aq. deion. und Verwerfen der Spülflüssigkeit. Das Harz-adsorbierte AT II wird mit 25 ml eines Methanol-Ammoniak-Gemisches (80 : 20 v/v) von der Säule in silikonisierte Rundglaskolben (50 ml; Glasgeräte AG/Wertheim) eluiert und über einen Rotationsverdampfer (Büchi) bei einer Wassertemperatur von 42 °C bis zur Trockenheit eingeengt. Wiederaufnahme in 1 ml Gammaglobulin-Phosphatpuffer (0,5 M Phosphatpuffer: Sörensen + 1 mg Rinder-Gammaglobulin (Merck)/ ml Puffer) und Einfrieren der Proben bei - 20 °C.

5.2.4 AT II-Radioimmunoassay

Die radioimmunologische AT II-Analyse in den aufgetauten Plasmaextrakten erfolgte nach einer modifizierten Standardmethode (27).

5.3 Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA)

Inkubation von 0,5 ml Plasma (pH 5,9) über 15, 45 und 90 Minuten bei 37 °C und radioimmunologische Messung des gebildeten Angiotensin I (28).

6. Statistische Methoden

Aus den Einzelanalysen wurden Mittelwerte (M) ± Standardabweichungen (SD) errechnet. Die gegenseitige Beziehung unterschiedlicher Meßgrößen zueinander wurde durch Ermittlung des Korrelationskoeffizienten (r) geprüft. Zur Bestimmung der Signifikanz von Unterschieden zwischen zwei Durchschnittswerten diente der STUDENT-Test. Als signifikant voneinander verschieden galt $p < 0,05$.
Alle Berechnungen wurden auf einer elektronischen Anlage (Wang 700 B) nach vorgegebenen Programmen durchgeführt.

III. Ergebnisse

1. Verhalten der Transaminasen

Laborchemisch ist die akute Virushepatitis unter anderem durch eine starke Erhöhung der Transaminasen gekennzeichnet. In der hier untersuchten Patientengruppe (n = 20) wurden folgende Durchschnittswerte ermittelt:

SGOT	554 ± 375 U/l
SGPT	793 ± 579 U/l

Dabei schwankte die SGOT zwischen 202 und 1 900 U/l, die SGPT zwischen 300 und 2 800 U/l (Abb. 3).
Bei der Entlassung waren nur noch geringfügige, mittlere Transaminasesteigerungen nachweisbar von:

SGOT	39,0 ± 26,3 U/l
SGPT	54,2 ± 36,6 U/l

Die Verteilung der Einzelmeßpunkte ist in Abb. 3 dargestellt.

2. Verhalten der Plasma-AT II-Konzentration

In der K o n t r o l l g r u p p e liegt der durchschnittliche Plasma-AT II-Gehalt bei 13,4 ± 8,3 pg/ml. Der Schwankungsbereich von 3,5 - 36,4 pg/ml entspricht durchaus den Angaben der Literatur (29, 30) bei ähnlich großen Probandenzahlen und vergleichbarer Methodik.
Im a k u t e n H e p a t i t i s s t a d i u m wurden geringfügig höhere AT II-Konzentrationen als bei den Kontroll-

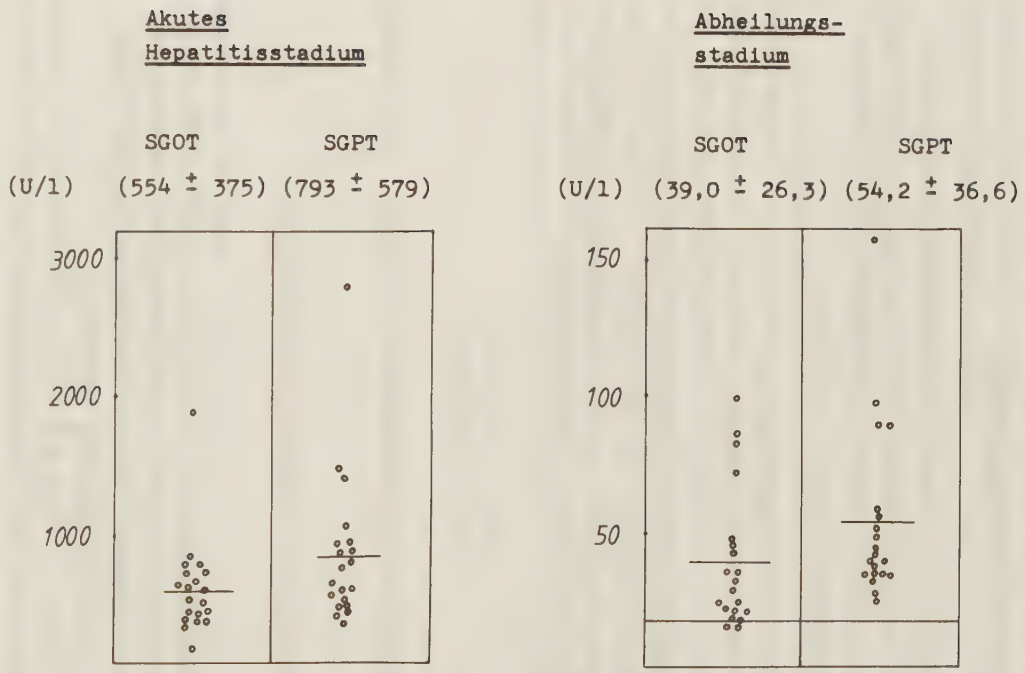


Abb. 3: Transaminasen (SGOT, SGPT) bei Patienten mit Virushepatitis im akuten und im Abheilungsstadium (n = 20). Normalbereich schraffiert.

personen gefunden (Abb. 4). Der Mittelwert beträgt 18,2 ± 9,8 pg/ml. Allerdings war kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber dem normalen Durchschnitt nachweisbar ($p > 0,05$).

3. Plasma-Renin-Aktivität (PRA)

In der K o n t r o l l g r u p p e liegt der durchschnittliche Wert der PRA bei 1,58 ± 0,79 ng/ml/h. Dabei schwanken die Einzelergebnisse zwischen 0,4 und 3,7 ng/ml/h (Abb. 5).
Im a k u t e n H e p a t i t i s s t a d i u m ergibt sich eine mittlere PRA von 1,59 ± 0,95 ng/ml/h mit einer Streuung zwischen 0,3 und 3,3 ng/ml/h (Abb. 5).
Zwischen beiden Gruppen besteht keine signifikante Differenz der PRA-Werte ($p > 0,25$).

4. Verlaufsbeobachtungen

Bei den 20 Hepatitiskranken wurden im Rahmen des klinischen Verlaufes 79 Einzelmessungen der PRA und der Plasma-AT II-Konzentration durchgeführt.
Drei typische Beispiele für das Verhalten der beiden Parameter in Beziehung zu den Transaminasen sind in Abb. 6 - 8 verlaufsmäßig dargestellt. Hieraus geht anschaulich hervor, daß zwischen SGOT und SGPT einerseits und PRA und AT II andererseits keine gerichtete Beziehung besteht. Diese drei Einzelbeobachtungen zeigen ferner, daß es im Verlauf der Hepatitis zu einer wechselnden Aktivität des RAS kommt. Gelegentlich übersteigen die AT II- bzw. PRA-Werte sogar den oberen Normbereich (Abb. 7). Diese Beobachtung trifft für 6 der 20 Hepatitiskranken zu (Tab. 1). Jedoch ist auch hier

KONTROLLGRUPPE (n = 42)
AT II (pg/ml)
13,4 ± 8,3 (M ± SD)

AKUTE HEPATITIS (n = 20)
AT II (pg/ml)
18,2 ± 9,8 (M ± SD)

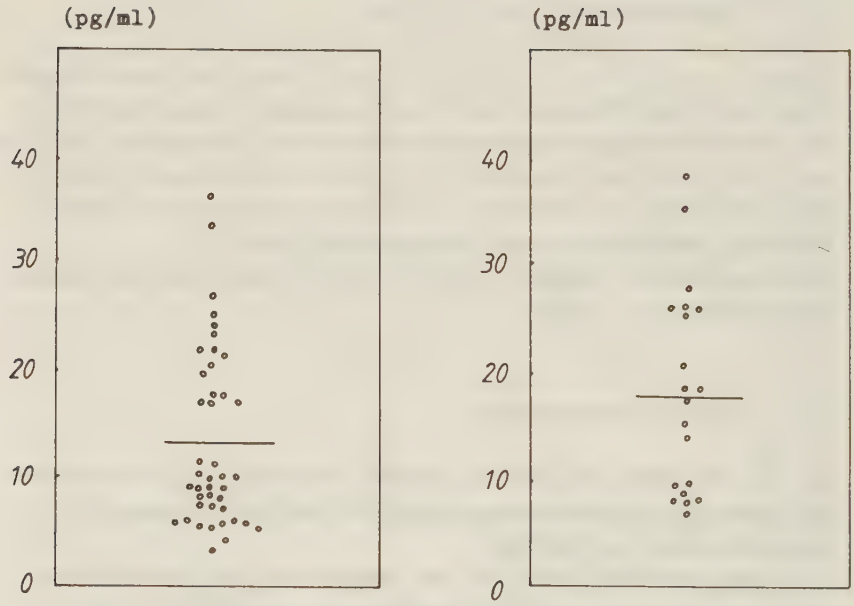


Abb. 4: Einzelwerte der Plasma-AT II-Konzentration bei Kontrollpersonen und Patienten mit akuter Virushepatitis

KONTROLLGRUPPE (n = 42)
PRA (ng/ml/h)
1,58 ± 0,79 (M ± SD)

AKUTE HEPATITIS (n = 20)
PRA (ng/ml/h)
1,59 ± 0,95 (M ± SD)

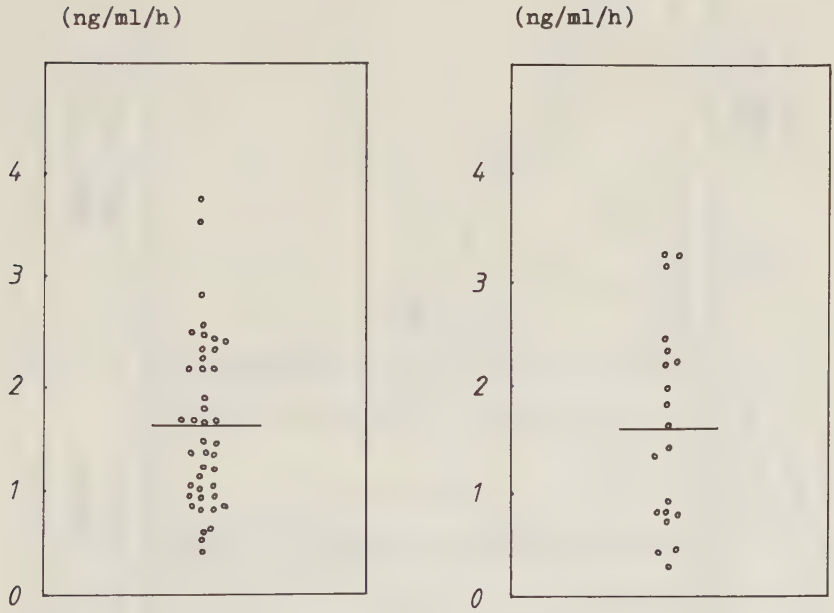


Abb. 5: Einzelwerte der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) bei Kontrollpersonen und Patienten mit akuter Virushepatitis.

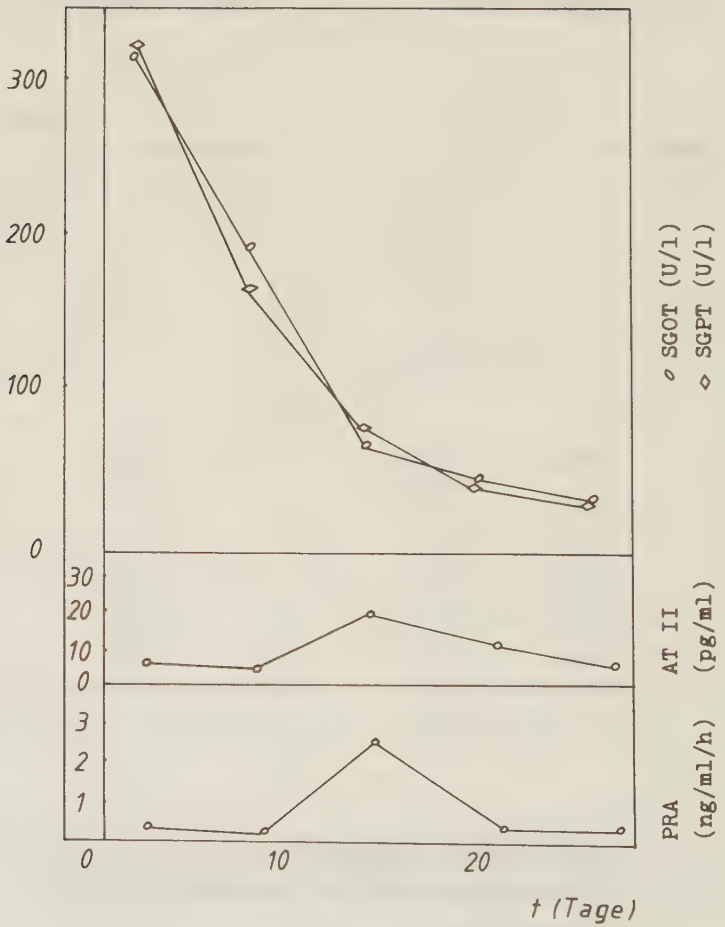


Abb. 6: Krankheitsverlauf bei akuter Virushepatitis, dargestellt durch Veränderungen von SGOT, SGPT, PRA und der Plasma-AT II-Konzentration

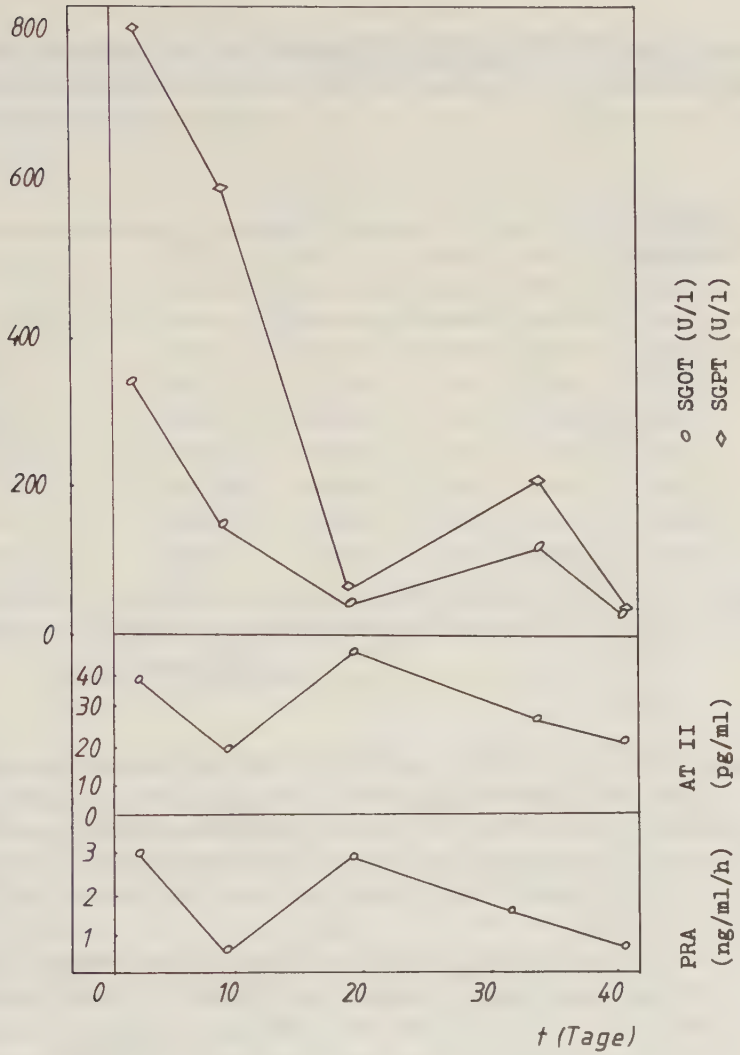


Abb. 7: Krankheitsverlauf bei akuter Virushepatitis, dargestellt durch Veränderungen der Transaminasen, der PRA und der Plasma-AT II-Konzentration

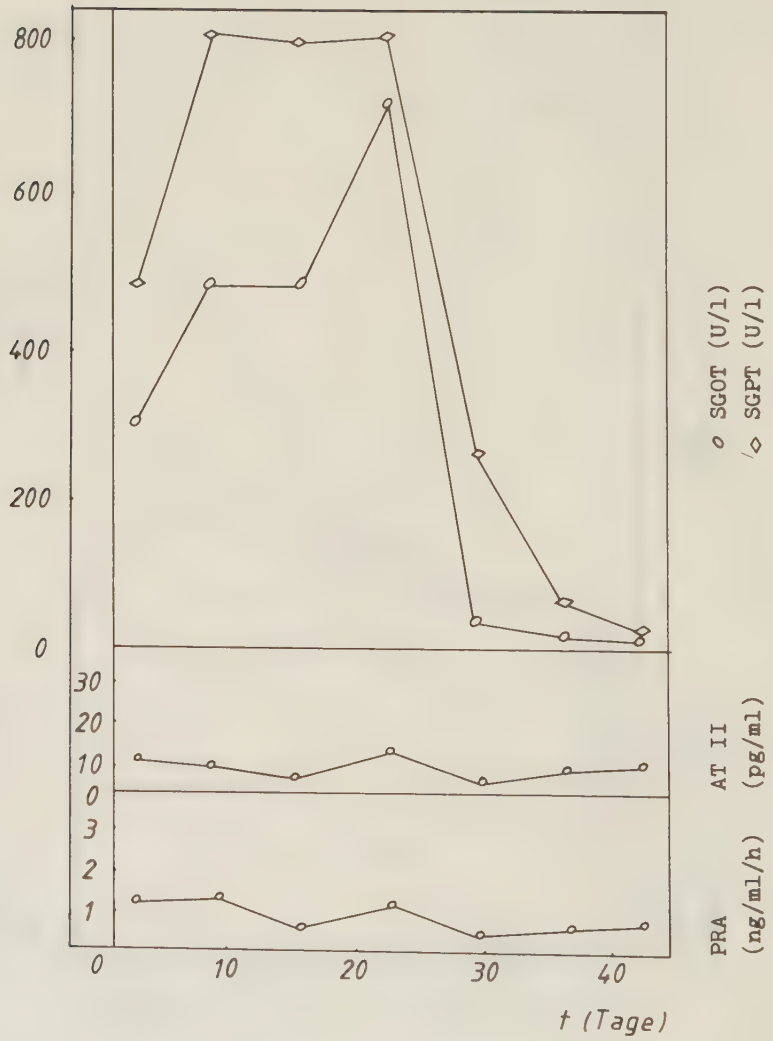


Abb. 8: Krankheitsverlauf bei akuter Virushepatitis, dargestellt durch Veränderungen der Transaminasen, der PRA und der Plasma-AT II-Konzentration

keine Beziehung zu den Transaminasen erkennbar, wie es außerdem die Gegenüberstellung von SGPT und AT II im Gesamtkollektiv unterstreicht (Abb. 9).

PATIENT	AT II (pg/ml)	PRA (ng/ml/h)	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	Serum-Na^+ (mVal/l)
I	60,0	5,50	320	520	143
I	49,7	4,60	46	58	-
II	53,8	4,30	730	728	136
III	20,8	4,83	16	30	132
IV	52,7	4,70	638	550	132
V	62,5	5,20	98	140	138
VI	55,5	5,20	385	370	139

Tabelle 1: Hepatitispatienten mit erhöhten AT II- bzw. PRA-Spiegeln

Im Abheilungsstadium der Hepatitis, ersichtlich am Rückgang der Transaminasen (Abb. 3), waren wie zu Beginn der Erkrankung keine Änderungen der PRA- und AT II-Werte feststellbar (Abb. 10). Allerdings konnte eine Abschlußuntersuchung nur bei 14 der 20 Patienten durchgeführt werden.

Bei 5 Kranken wurde zusätzlich das Serumnatrium und das Plasmavolumen im akuten und im Abheilungsstadium der Hepatitis den jeweiligen PRA- und AT II-Spiegeln gegenübergestellt (Tab. 2). Analog zu den geringfügigen, sich im Normbereich bewegenden Schwankungen der PRA und der AT II-Konzentrationen verhielten sich die Blut- und Plasmavolumina uncharakteristisch. Trendmäßig nahm das Plasmavolumen um durchschnittlich 3,6 % bei 4 von 5 Patienten

ab, in einem Fall (III, Tab. 2) war eine Zunahme um 15,3 % zu verzeichnen. Der Hämatokrit ließ im Verlauf der Hepatitis einheitlich bei allen Kranken eine Abnahme erkennen mit einem Durchschnittswert von 12,5 %. Die Serumnatriumkonzentration bewegte sich im unteren Drittel der Norm, eine Patientin zeigte zu Beginn der Erkrankung eine Hyponatriämie von 131 mVal/l.

5. Vergleich zwischen PRA und AT II-Konzentration

Die Gegenüberstellung aller 79 Einzelmessungen der PRA und der Plasma-AT II-Konzentration bei 20 Hepatitiskranken zeigt, daß zwischen beiden Parametern eine direkt proportionale Beziehung besteht (Abb. 11). Hinweise auf eine Dissoziation des RAS mit einer erhöhten PRA (eingeschränkte hepatische Renin-Elimination) und vergleichsweise niedrigen AT II-Werten (gesteigerte Angiotensinase-Aktivität) lagen nicht vor.

6. AT II-Konzentration und arterieller Mitteldruck

Im akuten und Verlaufsstadium der Hepatitis ergab sich im Durchschnitt ein mittlerer Blutdruck (diastolischer Blutdruck + 1/3 der Blutdruckamplitude) von 93,4 $\pm$ 11,4 mm Hg (63 - 132 mm Hg; 65 Bestimmungen), dem eine AT II-Plasmakonzentration von 18,95 $\pm$ 15,4 pg/ml (2,0 - 62,5 pg/ml) entsprach. Die Gegenüberstellung der Einzelwerte (Abb. 12) läßt erkennen, daß zwischen beiden Größen keine direkte Abhängigkeit ($r = - 0{,}227$ $p > 0{,}1$) feststellbar ist.

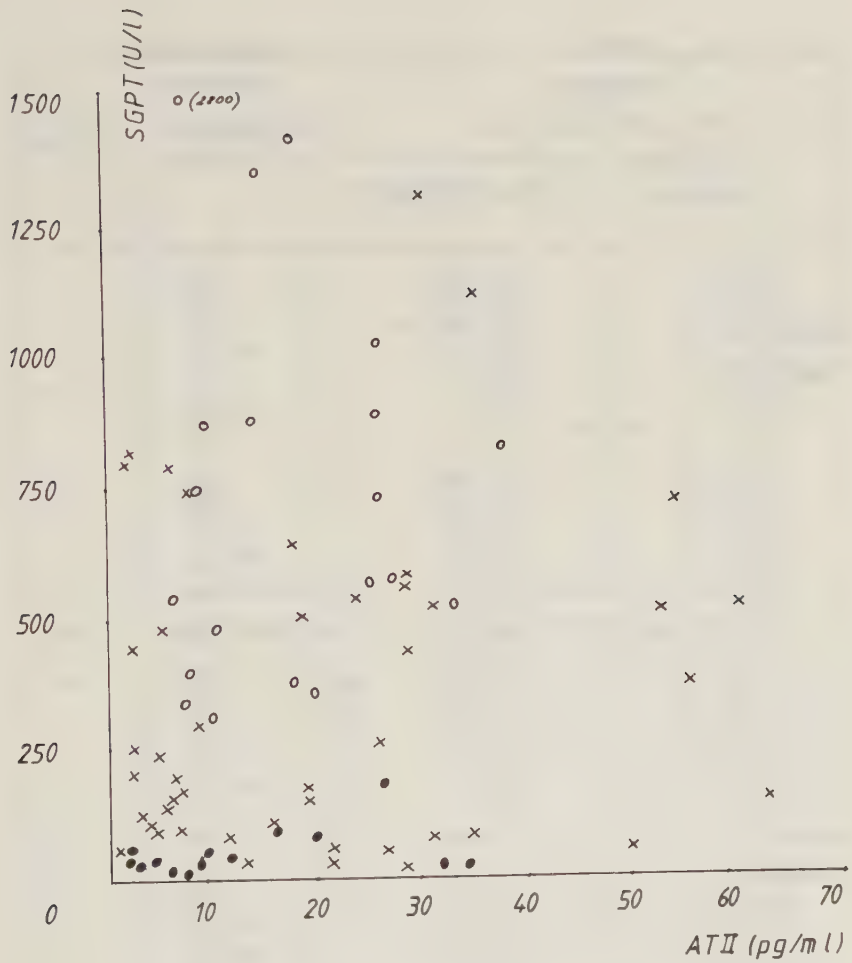


Abb. 9: Beziehung zwischen SGPT und Plasma-AT II-Konzentration zu Beginn (∘), im Verlauf (×) und in der Entlassungsphase einer Hepatitis (•)
(79 Einzelmessungen bei 20 Patienten).
($y = 367{,}2\,x + 1{,}5$; $r = 0{,}053$; $p > 0{,}25$).

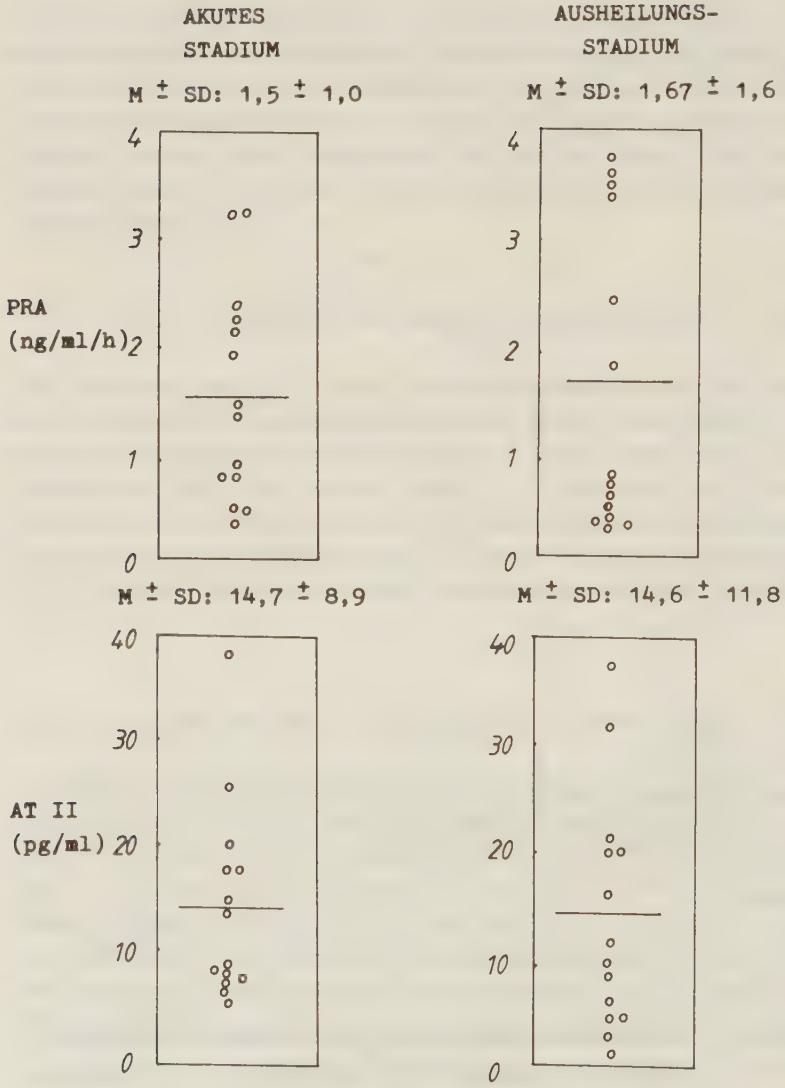


Abb. 10: PRA und AT II-Konzentration bei 14 Hepatitiskranken im floriden Stadium und im Ausheilungsstadium

Patient	Art der Werte	Werte	
		Transaminasen-gipfel	Genesung
I	GOT	592,00	15,00
	GPT	724,00	39,00
	BV	6 300,00	5 800,00
	PV/kg	44,00	41,60
	HK	42,00	39,00
	AT II	8,80	2,00
	PRA	0,46	0,64
	Na	136,00	138,00
II	GOT	108,00	22,00
	GPT	388,00	33,00
	BV	4 200,00	3 300,00
	PV/kg	42,00	41,00
	HK	47,00	36,00
	AT II	8,00	3,10
	PRA	0,80	0,35
	Na	131,00	137,00
III	GOT	324,00	23,00
	GPT	320,00	26,00
	BV	5 600,00	6 200,00
	PV/kg	45,40	53,60
	HK	41,00	37,50
	AT II	7,80	6,50
	PRA	0,45	0,33
	Na	140,00	136,00
IV	GOT	780,00	35,00
	GPT	1 440,00	58,00
	BV	5 000,00	4 150,00
	PV/kg	31,00	29,60
	HK	54,00	44,50
	AT II	15,00	5,00
	PRA	0,75	0,32
	Na	137,00	139,00
V	GOT	480,00	14,00
	GPT	830,00	25,00
	BV	4 200,00	3 900,00
	PV/kg	42,50	41,70
	HK	41,00	38,50
	AT II	8,50	8,90
	PRA	1,35	0,75
	Na	139,00	138,00

Tabelle 2

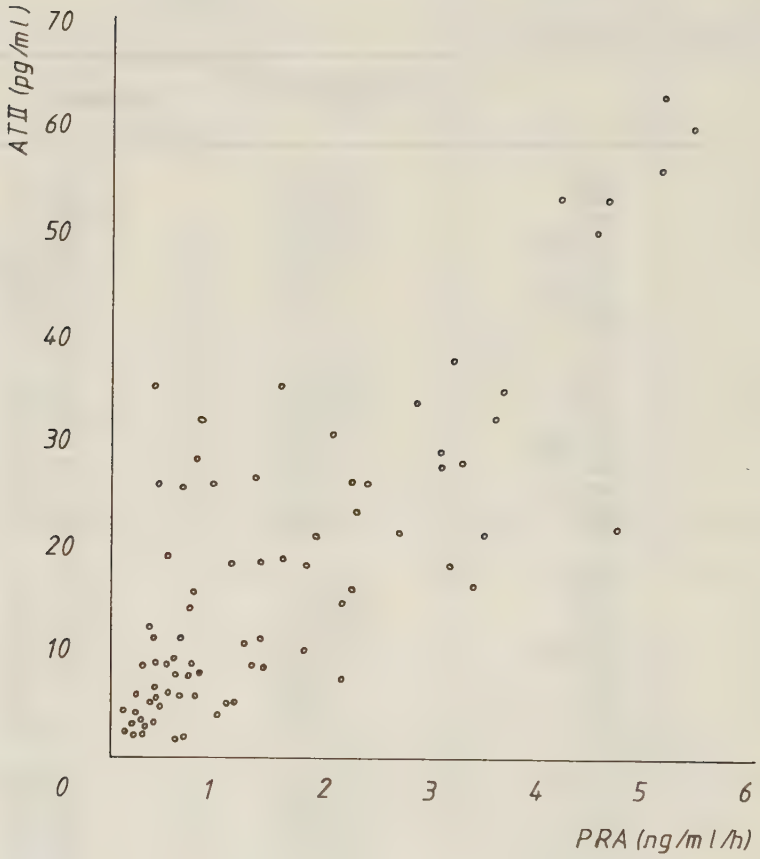


Abb. 11: Beziehung zwischen PRA und der Plasma-AT II-Konzentration bei Hepatitiskranken (79 Einzelmessungen/20 Patienten).
($r = 0{,}798$; $p =< 0{,}005$; $y = 4{,}68\ x + 8{,}25$)

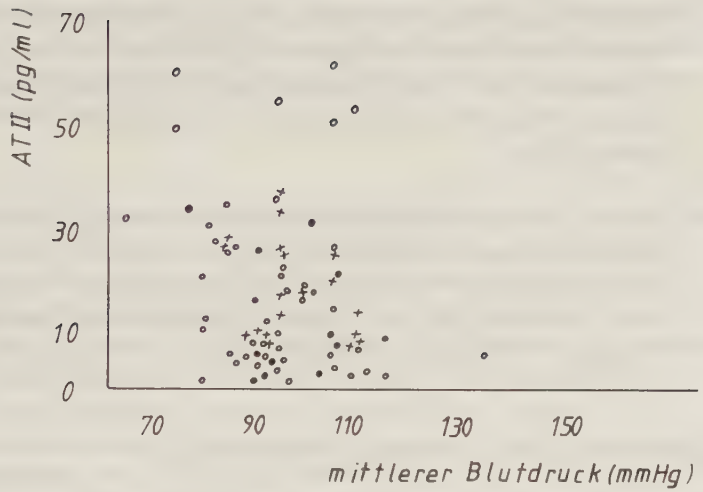


Abb. 12: Gegenüberstellung der Plasma-AT II-Konzentration und des mittleren Blutdruckes (diastolischer Blutdruck + 1/3 Blutdruckamplitude) bei 20 Patienten mit Virushepatitis (+ = akutes Stadium; ∘ = Verlaufsbestimmungen; • = Entlassung;
$y = 46{,}5\,x - 0{,}305$; $r = -0{,}227$;
$p > 0{,}1$).

IV. Diskussion

Aus den durchgeführten Untersuchungen geht an wesentlichen Befunden hervor:

(1) Weder in der akuten Phase der Hepatitis, noch in ihrem Abheilungsstadium unterscheiden sich die durchschnittlichen PRA- und AT II-Werte signifikant von den Bestimmungen bei Kontrollpersonen. Eine Abhängigkeit der beiden Meßgrößen von der Höhe der Transaminasen besteht nicht.

(2) Nur in wenigen Einzelfällen kommt es vorübergehend zu geringfügigen Steigerungen der PRA- und AT II-Spiegel. Beide Parameter verhalten sich gleichsinnig zueinander, Hinweise auf eine Dissoziation der PRA und der Plasma-AT II-Konzentration waren nicht feststellbar.

Angiotensinogen/Angiotensin II-Beziehung

Die Freisetzung von AT II aus AT I via Converting Enzyme (Abb. 1) ist unter anderem an eine ausreichende hepatische Synthese und Sekretion von Angiotensinogen gebunden. Folglich könnte ein stärkerer Angiotensinogen-Mangel mit konsekutivem AT I-Defizit zu einer ungenügenden AT II-Bildung führen, wie es bei einzelnen Zirrhosepatienten (31), beim hepatorenalen Syndrom (32) und beim fulminanten Leberversagen (13, 14) diskutiert und beschrieben wurde.
Allerdings dürfte es aus quantitativen Gründen unwahrscheinlich sein, daß sich die überwiegend normalen AT II-Spiegel bei der akuten Virushepatitis (Abb. 4) auf einen Angiotensinogen-Mangel gründen. Während das Plasma-Angio-

tensinogen beim fulminanten Leberversagen im Durchschnitt auf weniger als 20 % der Norm absinkt (13), beträgt die entsprechende Konzentration bei der akuten Virushepatitis im Mittel 72 % (19). Daß in diesem Bereich aber offenbar noch keine Limitierung der AT II-Freisetzung zu erwarten ist, geht aus Untersuchungen bei der Leberzirrhose hervor. So fand sich bei verschiedenen Gruppen von Zirrhosekranken mit einem durchschnittlichen Angiotensinogen-Plasmagehalt zwischen 27 und 61 % der Norm eine eng korrelierte Zunahme der AT II-Werte im Vergleich zur steigenden Plasma-Renin-Konzentration (12).

Angiotensin II/Angiotensinase-Aktivität

Als mögliche, weitere Ursache von normalen bzw. relativ niedrigen AT II-Plasmaspiegeln (Abb. 4) kommt ein beschleunigter Abbau des Oktapeptids durch gesteigerte Plasma-Angiotensinase-Aktivitäten in Betracht. Bei Katzen verursacht die vorherige Injektion verschiedener Amino- und Carboxypeptidasen eine raschere Proteolyse von nachfolgend infundiertem AT II-amid und eine Abnahme der blutdrucksteigernden Wirkung des Peptids (33). Als Ausdruck der gesteigerten Angiotensinase-Aktivität wird AT II-amid in vitro durch Plasma von Hepatitispatienten etwa 3 - 5 mal schneller hydrolysiert als durch Kontrollplasma (22, 24). Dem entspricht eine Abschwächung des vasopressorischen Effektes von in Hepatitisplasma inkubiertem AT II-amid bei der biologischen Testung an der Ratte (21, 23, 25). Allerdings ist nicht sicher geklärt, in wieweit diese mit synthetischem $^{1}Asp\ (NH_2)\text{-}^{5}Val$-AT II (Hypertensin ^{R}) erhobenen Befunde auch quantitativ auf die Inaktivierung von endogenem $^{1}Asp\text{-}^{5}Ile$-AT II innerhalb der Zirkulation übertragbar sind (8, 34). Aus funktioneller Sicht erhebt sich daher die Frage, ob

eine verstärkte Spaltung des nativen Oktapeptids tatsächlich zu einem Defizit von AT II an den physiologischen Rezeptoren führt. Mit dieser Vermutung wurde zumindest teilweise die Beobachtung hypotoner Blutdruckwerte und die Normalisierung einer vorbestehenden Hypertonie während der Hepatitis (22, 35, 36) begründet (26).
Rechnerisch konnte jedoch keine Beziehung zwischen diastolischem bzw. mittlerem Blutdruck und der Höhe der Angiotensinasen festgestellt werden (22). Auch der Vergleich zwischen der AT II-Plasmakonzentration und den mittleren Blutdruckwerten (Abb. 12) läßt keine direkt proportionale Relation erkennen und spricht gegen einen endogenen AT II-Mangel als Ursache der Hypotension oder der Normalisierung hypertoner Blutdruckwerte. Trendmäßig deutet der negative Korrelationskoeffizient zwischen beiden Parametern (Abb. 12; $r = - 0{,}227$) sogar eher eine gegenteilige Beziehung an, eine reaktive AT II-Zunahme auf Grund der hypotensiven Blutdruckverhältnisse.

Plasma-Renin-Aktivität/Angiotensin II

Die Beobachtung einer durchschnittlich 5 fachen Zunahme der PRA bei 9 von 11 Patienten mit akuter Hepatitis (21) steht im Widerspruch zu den eigenen Befunden (Abb. 5). So konnte im Verlauf der Hepatitis nur ausnahmsweise (7 von 79 Analysen) eine geringfügige Steigerung der PRA nachgewiesen werden (Tab. 1). Wie bei Gesunden unter Stimulationsbedingungen (Orthostase, Volumen- und Natriumentzug) (37, 38) verhielt sich die PRA direkt proportional zum Plasma-AT II (Abb. 11).
Andererseits gilt AT II als wesentliche Vermittlersubstanz der adrenalen Aldosteron-Produktion (1, 3). Da sich bei der

akuten Hepatitis keine Hinweise auf einen AT II-Mangel gefunden haben, sollten gesteigerte PRA-Werte mit einer entsprechenden Zunahme der Aldosteronspiegel einhergehen. Eine derartige Beziehung ist bei Gesunden (37, 38), aber auch bei chronisch Leberkranken (11, 12, 39, 40) häufig dokumentiert worden.
Bislang wurden bei der akuten Hepatitis jedoch keine simultanen Bestimmungen der PRA und des Aldosterons mitgeteilt. Dennoch sprechen die überwiegend normalen Steroidkonzentrationen im Plasma (13) und im Urin (41, 42) gegen eine stärkere Aldosteronsekretion unter AT II-Einfluß und sind mit den nur vereinzelt und geringfügig erhöhten PRA-Werten gut vereinbar.
ANTONELLO et al. (21) vermuten als Ursache der von ihnen gefundenen PRA-Steigerung eine eingeschränkte hepatische Renin-Elimination wie sie bei Hunden mit einer aorto-cavalen Fistel (43) auftritt. Jedoch wurde die hepatische PRA-Extraktion bei Patienten mit akuter Hepatitis bisher noch nicht gemessen, so daß hierzu keine Stellungnahme möglich ist.
Als Alternative kommt aber auch eine Zunahme der renalen Renin-Sekretion in Betracht, wobei Volumen- und Natriummangel als auslösende Faktoren gelten (1).

Hämodynamik/Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Der Satz: "In the icteric phase of acute hepatitis, there is an increase in the interstitial fluid compartment of the body, and a tendency to store water" (44) faßt zahlreiche klinische Beobachtungen über Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes bei der akuten Hepatitis ("Frühaszites, Hepatitis oedematosa") in treffender Weise zusammen.

In diesem Rahmen ist eine Verminderung des zirkulierenden Blut- und Plasmavolumens (17, 45), eine eingeschränkte Diurese (16) und eine verminderte Natrium- und Chlorid-Ausscheidung (46 - 48) mitgeteilt worden. Trotz Vermutungen über eine ursächliche Beteiligung des Renin-Angiotensin-Systems an diesen Veränderungen (18, 49, 50) liegen bisher keine entsprechenden Vergleichsuntersuchungen vor.
Das allerdings nur bei 5 Patienten gemessene Plasmavolumen lag zu Beginn der Erkrankung mit einer Ausnahme (31 ml/kg) im Normbereich (42 $\pm$ 8 ml/kg) und änderte sich auch im Verlauf der Hepatitis nur wenig. Lediglich in einem Fall (Tab. II, Patient III) kam es zu dem erwarteten Anstieg des Plasmavolumens (+ 15,3 %). Aus meßtechnischer Sicht aussagekräftiger verhielt sich der Hämatokrit, welcher als Ausdruck einer Normalisierung der Plasmamenge (17) um durchschnittlich 12,5 % abfiel. Übereinstimmend damit nahmen die, wenn auch sämtlich normalen PRA- und AT II-Werte im Verlauf der Hepatitis weiter ab (Tab. II). Hiernach läßt sich vermuten, daß die initiale Hypovolämie eine geringfügige Erhöhung der Renin- und AT II-Spiegel zur Folge hat. Jedoch sind die Veränderungen nicht so ausgeprägt, daß hierdurch eine obligate Überschreitung des oberen Normalbereiches zustande kommt. Auch bei Normalpersonen hat sich im freilich drastischen Akutversuch (Aderlaß, Kipptisch-Orthostase) ergeben, daß die Stimulierung des RAS durch Volumenmangel geringer und weit weniger bedeutsam ist, als bei gleichzeitigem Natriumentzug (51 - 53).
Neben der Hypovolämie lassen sich bei der Hepatitis Störungen des Mineralhaushaltes durch eine Extravasation von Elektrolyten im Gefolge der entzündlich bedingten Flüssigkeitsverschiebung erklären. Außerdem muß mit einem zusätzlichen, alimentären Elektrolytmangel gerechnet werden. So treten bei über 70 % der Patienten in der akuten Krankheitsphase Symptome

wie Übelkeit, Erbrechen und Inappetenz auf (54). Damit ist die Beobachtung einer eingeschränkten, renalen Kochsalzausscheidung zwanglos als Ausdruck einer Konservierung von Natrium verständlich. Systematische Bilanzuntersuchungen oder gar Bestimmungen des Gesamtkörper-Natriums liegen bei Hepatitiskranken nicht vor.
Das erniedrigte bzw. sich im untersten Normbereich bewegende Serumnatrium bei den meisten Patienten mit einem aktivierten RAS (Tab. I) spricht jedenfalls dafür, daß eine Ionenverlagerung und/oder ein Natriummangel im Verein mit einer Hypovolämie als auslösende Ursache in Betracht kommt. Allerdings scheint dieser Mechanismus nur in wenigen Einzelfällen so bedeutsam zu werden, daß es in der Tat zu einer reaktiven Stimulierung der Reninsekretion kommt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 Patienten mit akuter Hepatitis wurden im Verlauf der Erkrankung 79 Bestimmungen der Plasma-Renin-Aktivität und der Angiotensin II-Konzentration durchgeführt.

(1) Weder in der akuten Phase der Hepatitis, noch in ihrem Abheilungsstadium unterscheiden sich die PRA- und AT II-Werte signifikant von den Kontrollanalysen.

(2) Nur in wenigen Einzelfällen waren geringfügige Erhöhungen der PRA- und AT II-Spiegel im Verlauf der Erkrankung nachweisbar. Dabei verhalten sich beide Parameter gleichsinnig. Eine Dissoziation des Renin-Angiotensin-Systems mit erhöhten PRA-Werten (auf Grund einer eingeschränkten hepatischen Renin-Elimination) und verminderten AT II-Plasmakonzentrationen (gesteigerte Proteolyse durch erhöhte Angiotensinasen) war nicht nachweisbar.

(3) Eine Beziehung der PRA- und AT II-Spiegel zur Höhe der Transaminasen als Ausdruck des entzündlichen Leberprozesses besteht nicht.

(4) Für die fakultative Erhöhung der PRA- und AT II-Werte kommt als Ursache eine Hypovolämie in Verbindung mit einem Natriummangel in Betracht.

Möglicherweise ist die vereinzelt beobachtete Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems ein Ausdruck des Organismus seinen gestörten Wasser- und Elektrolyt-Haushalt und die arterielle Blutdrucksenkung zu stabilisieren. Gravierende Veränderungen des Renin-Angiotensin-Systems bleiben bei der akuten Hepatitis in der Regel jedoch aus.

V. L I T E R A T U R

(1) VECSEI, P., E. HACKENTHAL, D. GANTEN:
The Renin-Angiotensin-Aldosterone System, past, present and future.
Klin. Wschr. 56, Suppl. I (1978), 5 - 21

(2) BEEVERS, D. G., J. J. BROWN, R. FRASER, A. F. LEVER, J. J. MORTON, I. S. ROBERTSON, P. F. SEMPLE, M. TREE:
The clinical value of renin and angiotensin estimations.
Kidney intern. 8 (1975), 181 - 201

(3) OPARIL, S., E. HABER:
The renin-angiotensin system.
New Engl. J. Med. 291 (1974), 389 - 401, 446 - 457

(4) PAGE, I. H., B. Mc SWAIN, C. M. KNAPP, W. D. ANDRUS:
The origin of renin-activator.
Amer. J. Physiol. 135 (1941), 214 - 222

(5) WEIGAND, K., H. WERNZE, C. FALGE:
Synthesis and secretion of albumin and angiotensinogen by isolated rat liver cells.
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem. 355 (1974), 1266 - 1267

(6) HEACOX, R., A. M. HARVEY, A. J. VANDER:
Hepatic inactivation of renin.
Circ. Res. 21 (1967), 149 - 152

(7) HESSE, B., E. D. ANDERSEN, H. RING-LARSEN:
Hepatic elimination of renin in man.
Clin. Sci. Mol. Med. 55 (1978), 377 - 382

(8) LEDINGHAM, J. G., W. P. LEARY:
Catabolism of angiotensin II.
In: I. H. PAGE, F. M. BUMPUS:
Angiotensin (Handb. exp. Pharmakol., Vol. 37)
Springer, Berlin (1974), 111 - 125

(9) ALBERT, J. P., R. WRONSKI, F. JENTZEN, F. HARTMANN:
Plasmaaldosteron und Elektrolyte beim primären und sekundären Hyperaldosteronismus.
Med. Klin. 74 (1979), 1315 - 1319

(10) CHONKO, A. M., W. H. BAY, J. H. STEIN, T. F. FERRIS:
The role of renin and aldosterone in the salt retention of edema.
Amer. J. Med. 63 (1977), 881 - 889

(11) EPSTEIN, M., R. LEVINSON, J. SANCHO, E. HABER, R. RE:
Characterization of the renin-aldosterone system in decompensated cirrhosis.
Circ. Res. 41 (1977), 818 - 829

(12) WERNZE, H., H. J. SPECH, G. MÜLLER:
Studies on the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients with cirrhosis of the liver.
Klin. Wschr. 56 (1978), 389 - 397

(13) MÜLLER, G., H. J. SPECH, G. WELLHÖFER, H. WERNZE, S. P. WILKINSON, M. BERNARDI:
Untersuchungen zum Hyperaldosteronismus bei akuter Virushepatitis, Leberzirrhose und fulminantem Leberversagen.
Verhandl. dtsch. Ges. inn. Med. 82 (1976), 436 - 439

(14) BERNARDI, M., S. P. WILKINSON, L. POSTON, H. WERNZE, H. J. SPECH, R. WILLIAMS:
The renin-angiotensin-aldosterone system in fulminant hepatic failure.
Digestion 16 (1977), 350 (abstr.)

(15) SHERLOCK, S.:
Diseases of the liver and biliary system. 4 th ed.
Blackwell Scientific Publications, Oxford-Edinburgh 1971

(16) WOLLHEIM, E.:
Kreislauf und Wasserhaushalt bei Hepatitis.
Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 789 - 792

(17) ZISSLER, J., R. ZISSLER:
Zur Hämodynamik bei capillärer Betriebsstörung der Leber.
Z. klin. Med. 149 (1952), 448 - 460

(18) KUNTZ, E.:
Hepatitis oedematosa.
Med. Klinik 70 (1975), 274 - 278

(19) WERNZE, H., A. SEKI, H. MICHEL:
Veränderungen der Serum-Angiotensinogen-Konzentration bei akuter Hepatitis und Lebercirrhosen.
Klin. Wschr. 50 (1972), 53 - 55

(20) AYERS, C. R.:
Plasma-renin-activity and renin-substrate concentration in patients with liver disease.
Circ. Res. 20 (1967), 594 - 598

(21) ANTONELLO, A., S. FAVARO, B. BAGGIO, P. CADROBBI, S. TODESCO, A. BORSATTI, R. NACCARATO:
Comportamento della "Attivita' Reninica Plasmatica" in Corso di Epatite Acuta Virale.
Boll. Soc. ital. Biol. Sper. 43 (1972), 307 - 309

(22) KLAUS, D., H. KARFFARNIK, H. PFEIL:
Untersuchungen über die Serum-Angiotensinase II. Klinische Ergebnisse beim Hochdruck und bei Leberer-krankungen.
Klin. Wschr. 41 (1963), 380 - 385

(23) HIRASAWA, K.:
Studies on renin-angiotensin system. (I) Studies on angiotensinase activity in liver diseases.
Jap. Circ. J. 32 (1968), 407 - 415

(24) v. GOLDACKER, I. U., W. OELKERS:
Aminopeptidaseaktivität gegen Angiotensin II-Amid im Serum von Gesunden, Schwangeren, Hypertonikern und Leberkranken.
Z. klin. Chem. klin. Biochem. 7 (1969), 250 - 252

(25) ARAI, J.:
Clinical and experimental studies on serum angiotensinase activity.
Jap. Circ. J. 31 (1967), 911 - 921

(26) LECHI, A., A. BORSATTI, V. LO CASCIO, L. A. SCURO:
Plasma angiotensinase in acute viral hepatitis.
Digestion 10 (1971), 160 (abstr.)

(27) SPECH, H. J., H. WERNZE, H. WEISS:
Radioimmunoassay of angiotensin II, and metabolic fragments in human plasma.
In: D. K. KRAUSE, W. HUMMERICH, K. POULSEN:
Radioimmunoassay-Renin-Angiotensin.
Thieme, Stuttgart (1978), 59 - 66

(28) WERNZE, H.:
Bestimmungstechnische Gesichtspunkte bei hohem und niedrigem Plasmarenin (Kinetik, Inkubationszeit, Plasmaverdünnungen).
Med. Welt 27 (1976), 211 - 212

(29) DÜSTERDIECK, G., G. Mc ELWEE:
Estimation of angiotensin II concentration in human plasma by radioimmunoassay.
Europ. J. clin. Invest. 2 (1971), 32 - 38

(30) CATT, K. J., M. D. CAIN, P. Z. ZIMMET, E. CRAN:
Blood angiotensin II levels of normal and hypertensive subjects.
Brit. med. J. I (1969), 819 - 821

(31) SCHROEDER, E. T., R. H. EICH, H. SMULYAN, A. B. GOULD, G. J. GABUZDA:
Plasma renin level in hepatic cirrhosis. Relation to functional renal failure.
Amer. J. Med. 49 (1970), 186 - 191

(32) BERKOWITZ, H. D., C. C. GALVIN, L. D. MILLER:
The control of renal cortical perfusion by the renin angiotensin system.
Ann. Surg. 179 (1974), 238 - 245

(33) KLAUS, D., A. HEIZMANN, H. UEHLEKE:
Beeinflussung der Blutdruckwirkung von Angiotensin durch Aminopeptidasen und Carboxypeptidase.
Naunyn Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 251 (1965), 28 - 38

(34) NAGATSU, I., L GILLESPIE, J. E. FOLK, G. G. GLENNER:
Serum aminopeptidase, "angiotensinase", and hypertension - I. Degradation of angiotensin II by human serum.
Biochem. Pharmacol. 14 (1965), 721 - 728

(35) MEAKINS, J. C.:
Jaundice and blood pressure.
Med. Clin. N. Amer. 16 (1932), 715 - 721

(36) RAASCHOU, F.:
Liver function and hypertension.
Circulation 10 (1954), 511 - 516

(37) WALKER, G. W., M. A. MOORE, J. S. HORVATH, P. K. WHELTON:
Arterial and venous angiotensin II in normal subjects. Relation to plasma renin activity and plasma aldosterone concentration, and response to posture and volume changes.
Circ. Res. 38 (1976), 477 - 483

(38) KOSUNEN, K., J. A. PAKARINEN:
Correlations between plasma renin activity, angiotensin II, and aldosterone.
J. clin. Endocr. 47 (1978), 665 - 666

(39) MITCH, W. E., P. K. WHELTON, C. R. COOKE, W. G. WALKER, W. C. MADDREY:
Plasma levels and hepatic extraction of Renin and aldosterone in alcoholic liver disease.
Amer. J. Med. 66 (1979), 804 - 810

(40) BOSCH, J., V. ARROYO, M. MAURI, F. RIVERA, F. NAVARRO, J. RODES:
Renin secretion rate and hepatic metabolism of renin and aldosterone in cirrhosis of the liver.
Digestion 16 (1977), 349 - 350

(41) KOCZOREK, K. R.:
Physiologie und Pathologie der Aldosteroninkretion.
In: F. KRÜCK, K. R. KOCZOREK, G. BETZIEN:
Klinische Anwendung der Aldosteron-Antagonisten.
Thieme, Stuttgart (1962), 2 - 28

(42) MANN, M., W. SIEGENTHALER:
Aldosteronstoffwechsel und Leberkrankheiten.
Klin. Wschr. 42 (1964), 885 - 890

(43) SCHNEIDER, E. G., J. O. DAVIS, J. S. BAUMBER, J. A. JOHNSON:
The hepatic metabolism of renin and aldosterone.
A review with new observations on the hepatic clearance of renin.
Circ. Res., Suppl. I zu Bd. 26/27 (1970), 175 - 183

(44) SHERLOCK, S. (1952): zitiert nach (18)

(45) RICHTER, E., D. BRACHTEL, W. ZILLY, M. GRÜN, R. LÖFFLER, H. LIEHR:
Therapie der fulminanten Hepatitis und des Leberzerfallskomas.
Therapiewoche 23 (1973), 182 - 185

(46) LABBY, D. H., C. L. HOAGLAND:
Water storage and the movements of body fluids and chlorides during acute liver disease.
J. clin. Invest. 26 (1947), 343 - 353

(47) BENDA, L., E. RISSEL:
Wasserhaushalt und Mineralsalzausscheidung bei Leberkranken und ihre Beeinflussung durch Desoxycorticosteron. I. - III. Mitteilung.
Wien, klin. Wschr. 62 (1950), 397 - 401, 456 - 462, 476 - 479

(48) SIEDEK, H., F. ZUCKERKANDL:
Der Natrium-Chlor-Quotient bei Icterus Catarrhalis.
Klin. Wschr. 14 (1935), 568 - 573

(49) WILDHIRT, E.:
Aldosteronismus bei Lebererkrankungen.
Z. Allgemeinmedizin 50 (1974), 580 - 582

(50) KUNTZ, E.:
Hepatogener (sekundärer) Aldosteronismus.
Münch. med. Wschr. 116 (1974), 1021 - 1030

(51) BULL, M. B., R. S. HILLMAN, P. J. CANNON, J. H. LARAGH:
The control of renin and aldosterone secretion:
Influence of sodium and potassium balance and changes in blood volume.
J. clin. Invest. 45 I (1966), 992 - 993

(52) HESSE, B., I. NIELSEN, J. F. HANSEN:
The effect of reduction in blood volume on plasma renin activity in man.
Clin. Sci. Mol. Med. 49 (1975), 515 - 517

(53) SANCHO, J., R. RE, J. BURTON, A. C. BARGER, E. HABER:
The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects.
Circulation 53 (1976), 400 - 405

(54) SCHIFF, L.:
Diseases of the liver. 4 th ed.,
Lippincott Company, Philadelphia-Toronto (1976)

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AT I	Angiotensin I
AT II	Angiotensin II
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
PRC	Plasma-Renin-Konzentration
RAS	Renin-Angiotensin-System
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase

Herrn Priv. Doz. Dr. med. H. J. Spech danke ich für die Überlassung des Themas und die gewissenhafte Anleitung zu wissenschaftlichem und experimentellem Arbeiten.

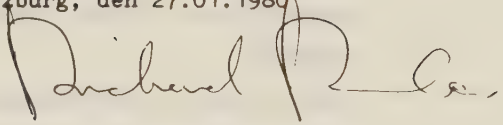
Herrn Prof. Dr. med. H. A. Kühn danke ich für die Übernahme des Korreferates und für die mir gebotenen guten Arbeitsmöglichkeiten in seiner Klinik.

L e b e n s l a u f

Name:	Richard Rumler
Geburtsdatum:	03.10.49
Geburtsort:	Kitzingen
Vater:	Richard Rumler (verstorben)
Beruf des Vaters:	Kaufmann
Mutter:	Christl Rumler geb. Verfürth
Beruf der Mutter:	Kindergärtnerin
Schulbesuch:	Sept. 1955 bis Juli 1959 Volksschule Kitzingen
	Sept. 1959 bis Juli 1969 Armin-Knab-Gymnasium in Kitzingen; Juni 1969 Abschluß der Reifeprüfung
Wehrdienst:	Okt. 1969 bis Juni 1970 in Landshut und Straubing
Zivildienst:	Juli 1970 bis März 1971 Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Ludwigshafen/ Oggersheim (Spezialabteilung für Brandverletzte)
Studium:	SS 1971 bis SS 1977 Medizinstudium an der Universität in Würzburg; Abschluß des Studiums mit dem Staatsexamen im Dez. 1977
Medizinalassistentenzeit:	März 1978 bis Aug. 1978 im Kreiskrankenhaus Gerolzhofen (Chirurgie);
	Sept. 1978 bis Feb. 1979 in der Universitätsklinik Würzburg (Innere Medizin)

Internist. Facharztausbildung: seit März 1979 in der Hartwaldklinik der BfA in Bad Brückenau

Würzburg, den 27.01.1980



Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80

Dissertationsdruck
Schmitt & Meyer

Würzburg Ludwigkai 28a Tel. 7 23 80